UNIVERSITÉ DE PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1972 N° 135

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Michel CHAPIRO
Né le 28 Février 1947, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LA GUANETHIDINE EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE SON ACTION SUR LA RÉTRACTION PALPÉBRALE

Président de Thèse : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1972

UNIVERSITÉ DE PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1972 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Michel CHAPIRO
Né le 28 Février 1947, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LA GUANETHIDINE EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE SON ACTION SUR LA RÉTRACTION PALPÉBRALE

Président de Thèse : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1972

UNIV.
LEIDEN

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

En hommage respectueux

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0009

LA GUANETHIDINE EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE.

SON ACTION SUR LA RETRACTION PALPEBRALE

-:-

I - AVANT-PROPOS

Les acquisitions réalisées au cours de ces dernières décennies ont permis, en pathologie thyroïdienne, de mieux saisir les mécanismes intimes des dérèglements hormonaux observés, et aussi, par voie de conséquence, d'aborder les problèmes thérapeutiques sous un jour nouveau.

Aux méthodes de dosages biologiques sont en effet venues s'ajouter les explorations fonctionnelles, les tests isotopiques, permettant de faire la part, dans les états pathologiques observés, de ce qui revient à la thyroïde proprement dite, à l'ensemble du système endocrinien, en particulier hypophysaire.

Mais dans la riche symptomatologie dysthyroïdienne, on observe des manifestations qui, a priori, ne semblent pas relever directement des perturbations hormonales : nous pensons, en particulier, aux complications oculaires hyperthyroïdiennes, qui souvent évoluent pour leur propre compte, indépendamment de l'état fonctionnel de la glande. C'est le cas pour les exophtalmies, pour lesquelles cependant il a été possible d'établir de bonnes bases physiopathologiques. C'est peut-être moins le cas pour ces curieuses rétractions palpébrales, manifestations sans doute plus indirectes des troubles de la fonction thyroïdienne, et qui ont particulièrement attiré notre attention, au début d'une carrière que nous voudrions consacrer en grande partie à l'ophtalmologie.

Or, la tendance actuelle, et heureuse, de la médecine est certainement l'abolition de frontières naguère excessives tracées entre les diverses spécialités qui la composent. L'organisme est un tout, et on s'exposerait à de graves erreurs

dont les malades feraient les frais, si on ne replaçait pas un symptôme, une lésion, dans son contexte clinique et biologique. Ces réflexions, qui dérivent de l'enseignement que nous venons de recevoir de nos Maîtres, nous paraissent recevoir une justification exemplaire dans l'étude des rétractions palpébrales hyperthyroïdiennes.

Ces rétractions ne forment d'ailleurs qu'un chapitre relativement succinct d'une étude plus générale que nous consacrerons à la physiopathologie des hyperthyroïdies telle qu'elle est actuellement décrite. Mais précisément la survenue de manifestations apparemment fort diverses, par exemple cardiovasculaires, ou oculaires, permet d'orienter les recherches dans le sens d'une cause unique, vraisemblablement centrale, et non plus exclusivement ni primitivement thyroïdienne.

Toutes ces notions ont certes un intérêt dogmatique de premier plan ; mais elles ont également un autre bénéfice plus direct et plus important encore : la thérapeutique s'est en effet enrichie grâce à elles d'un arsenal qui, il y a encore quelques années, aurait pu passer comme très éloigné dans son mode d'action du but recherché. Dans cet arsenal nous accorderons une grande place à la guanéthidine, dont l'action principale est de bloquer l'action de l'adrénaline au niveau des terminaisons nerveuses de fibres sympathiques post-ganglionnaires par déplétion des catécholamines endogènes en agissant à la fois sur les récepteurs alpha et bêta, et aussi d'agir sur la musculature lisse palpébrale, ce qui a entraîné une indication nouvelle dans la rétraction endocrinienne de la paupière, avec administration par voie locale.

Cette application clinique, ophtalmo-endocrinienne ne prend tout son sens que si l'on tient compte d'une part de la physiopathologie hyperthyroïdienne, d'autre part du mode d'action de cet agent pharmacologique bloquant les récepteurs alpha et bêta du sympathique. C'est pourquoi, avant d'aborder le problème thérapeutique, nous aurons à envisager :

- le rôle des récepteurs adrénergiques dans les hyperthyroïdies ;

- la physiopathogénie de la rétraction palpébrale dysthyroïdienne ;

- la nature chimique et les propriétés pharmacologiques de la guanéthidine ;

- c'est alors qu'en connaissance de cause nous pourrons comprendre les applications cliniques de l'agent bloquant au niveau de la rétraction palpébrale susceptible de compliquer certains états dysthyroïdiens.

°

Avant d'entrer dans le vif de notre sujet, nous voudrions citer quelques noms, quelques dates, quelques faits qui jalonnent ces dernières années et dont la réunion a abouti aux conceptions actuelles et à leurs conséquences pratiques :

c'est en 1959 que PAGE et DUSTAN décrivaient un nouveau médicament anti-hypertension (et non hypotenseur) : le [2 - (octahydro-1-azocinyl) - éthyl] - guanidine sulfate, ou guanéthidine, utilisé d'abord, par voie buccale, chez 18 malades hypertendus hospitalisés, puis en injections intramusculaires. Ces mêmes auteurs en 1961 pouvaient avec un recul de 18 mois apprécier le résultat thérapeutique obtenu par la seule guanéthidine dans 12 cas, avec retour à des pressions pratiquement normales, sans effet secondaire si ce n'était une diarrhée facilement jugulée par l'atropine. Le mécanisme d'action invoquait déjà une protection vis à vis des stimuli neurosympathiques. MAXWELL en 1960 avait entrepris une étude pharmacologique, CASES, KUNTZMAN et BRODIE faisant intervenir une probable déplétion de nor-adrénaline.

Initialement destinée à traiter l'hypertension artérielle, la guanéthidine dès 1962 était introduite dans l'arsenal ophtalmologique par OOSTERHUIS en 1962. Cette même année LEE, BRONSKY et WALDSTEIN étudiant les interrelations entre thyroïde et système neurovégétatif, faisaient agir la guanéthidine pour atténuer les manifestations de l'hyperthyroïdie. Cette même indication était reprise par les auteurs deux ans plus tard, en partant du principe que le sulfate de guanéthidine possédant des effets sympatholytiques puissants, il pouvait être utile dans la thyréotoxicose due précisément à une hyperactivité végétative, sans modifier la fonction thyroïdienne proprement dite, avec comme avantage sur la réserpine l'absence d'effets dépresseurs et une excellente tolé-

rance à forte dose, ce qui n'a pas lieu chez les euthyroïdiens.

L'introduction de la guanéthidine dans le traitement des hyperthyroïdies devait bientôt s'étendre dans les différents pays. En France, en 1965, H. BRICAIRE et J. JOLY publiaient leurs premiers résultats ; LIQUETTE, MAY, FOSSATI et RACADOT la même année confirmaient les rapports physiopathologiques entre catécholamines et thyréotoxicose, et en déduisaient que l'emploi de la guanéthidine était logiquement intéressant dans les hyperthyroïdies. Sur le plan expérimental, BONOMI et COMITE toujours en 1965 décrivaient les effets obtenus par divers sympatholytiques, par la guanéthidine en particulier sur la réponse pupillaire à une stimulation électrique du système sympathique chez le Lapin.

SNEDDON et TURNER, en 1966, montraient comment le blocage adrénergique pouvait modifier les manifestations oculaires des thyréotoxicoses, puis s'intéressaient plus particulièrement en 1967 à l'action de la guanéthidine en application locale sur la rétraction palpébrale chez les sujets atteints de thyréotoxicose ; il y avait bien interaction avec les amines sympathicomimétiques. Aussi, en 1967 toujours, ROBILLARD, B. KLOTZ et H. PERRAULT insistaient sur l'intérêt d'une inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques dans le traitement de la maladie de Basedow. C'était bien préciser le mode d'action de la guanéthidine en pathologie thyroïdienne. Si d'autres indications, le botulisme par exemple, ont été ajoutées, il faut reconnaître que c'est pour un effet analogue à celui recherché dans le traitement des hyperthyroïdies.

SNEDDON et TURNER en 1969, précisent les interactions développées entre la guanéthidine en application oculaire, locale et les amines sympathomimétiques ; SHEFFARD et ZIMMERMAN la même année 1969 parlent des effets de la guanéthidine sur les catécholamines tissulaires, SCAER, TOOKER et CHERINGTON, de son action sur le blocage neuromusculaire, bien précisé dans le cas de botulisme.

L'année 1969 est d'ailleurs très riche en publications susceptibles d'être centrées sur le problème qui nous occupe, alors même que leurs sujets paraissent diverger. Il y a d'abord

le beau travail français de SALTIEL, SCHAISON et VALCKE qui fait le point sur les conceptions physiopathologiques de la maladie de Basedow telles qu'elles se présentent à la lumière des récentes acquisitions. Mais il y a ensuite une série d'articles consacrés plus précisément aux manifestations oculaires dysthyroïdiennes et à leur traitement par l'application locale d'une solution de guanéthidine à 5 % : tel le travail de BOWDEN et ROSE, celui de CARTLIDGE, CROMBIE, ANDERSON, HALL, celui de CANT, LEWIS et HARRISON enfin.

En 1970, CHERINGTON et RYAN expliquent l'efficacité de la guanéthidine dans le botulisme par des données neuro-physiopathologiques. C'est également dans le botulisme que ROBINEAU, MODAI, LAFFAY et DOMART utilisent la nouvelle formule, tandis que N. BERKMAN et E. JOSEPH, en 1971, tranchent vraiment la question en apportant des observations détaillées et de manifestations oculaires de la maladie de Basedow, et de l'efficacité de la guanéthidine par voie locale sur ces complications de l'hyperthyroïdie.

Le dossier documentaire est donc déjà bien fourni et va nous permettre d'en réaliser une synthèse que nous pensons utile...

-:-

II - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE BASEDOW

Prise comme le type même de l'hyperthyroïdie, la maladie de Basedow, telle que les physiologistes, les biologistes et les anatomopathologistes l'envisagent actuellement, va nous permettre de préciser certains points, en particulier le rôle et le comportement des récepteurs adrénergiques, et par là même de prévoir le mécanisme d'action de la guanéthidine.

Dans sa forme complète, la maladie de Basedow associe une hyperthyroïdie non freinable, une exophtalmie, des signes cutanés spécifiques. Longtemps on a pensé qu'à l'origine de la maladie, il y avait une hypertonie diencéphalo-hypophyso-thyroïdienne, l'emballement des centres hypothalamiques sous l'action de facteurs émotionnels, provoque l'hypersécrétion de thyroxine par la voie de la thyréostimuline hypophysaire. Il est bien vrai que les stress sont non rarement trouvés à l'origine de la maladie, il est non moins vrai que l'hyperthyroïdie n'est pas freinable, ce qui s'explique par l'hypertonie diencéphalique et l'absence de feed-back.

Pourtant, bien des cas de Basedow ne sauraient s'inscrire dans cette définition, par exemple ceux qui surviennent secondairement à une insuffisance anté-hypophysaire, spontanée ou chirurgicale ; l'administration d'hormone thyréotrope ne réalise pas un Basedow expérimental complet. Tout changeait en effet, en 1956, lorsque fut mise en évidence dans le sérum des malades atteints, une activité thyréotrope anormale. Il s'agissait du "long-acting thyroïd stimulator" ou LATS (ADAMS et PURVES) dont l'effet tardif et prolongé se distingue de celui de l'hormone thyréotrope.

Leurs demi-vies respectives sont différentes, de même que leur thermolabilité et leur sensibilité à la protéolyse enzymatique. Seule l'hormone thyréotrope est suppressible par la thyroxine, les constantes de sédimentation ne sont pas les mêmes. Or il était intéressant, une fois établie son existence, de préciser le rôle de ce facteur de stimulation thyroïdienne différent de l'hormone thyréotrope dans la maladie de Basedow. Le LATS est trouvé chez 80 % des Basedowiens, chez 9 % des dysthyroïdiens non Basedowiens, chez 7 % des sujets normaux ou présentant une atteinte extra-thyroïdienne.

Le parallélisme entre activité LATS et signes de thyréotoxicose est moins évident ; dans l'exophtalmie, le mécanisme pathogénique reste encore très obscur, même en tentant d'y faire intervenir le LATS. Dans le myxoedème circonscrit, prétibial, très spécifique de la maladie de Basedow, les recherches du LATS paraissent avoir donné des réponses positives dans 84 % des cas, avec des variantes selon l'étendue et le stade évolutif de la dermopathie.

Quant à interpréter la signification de ce facteur, de structure immunologique certaine, elle reste prudente. De structure et de comportement d'un anticorps, on ne peut pas encore le considérer comme tel.

On s'est posé récemment la question de savoir si le Basedow était ou non une maladie auto-immune, la réponse positive reposant précisément sur la fréquence de la présence du LATS. Mais bien que non éclaircie totalement, cette hypothèse a incité à tenter des médications immuno-dépressives. Si les drogues spécifiquement immuno-dépressives ne donnent pas d'effets précis, la corticothérapie, à la fois immuno-dépressive et anti-inflammatoire, s'est montrée intéressante avec baisse de l'activité LATS anormale et amélioration des signes cliniques, oculaires parfois aussi.

Un autre moyen d'aborder la physiopathologie de la maladie de Basedow consiste dans l'étude des récepteurs adrénergiques. C'est en 1948 que AHLQUIST a formulé la notion de récepteurs adrénergiques bêta et alpha, qui explique la double activité de l'adrénaline et d'autres sympathomimétiques, mais aussi rend compte de nouvelles orientations thérapeutiques. Ces

récepteurs, on le sait, sont localisés au niveau des fibres lisses et des cellules glandulaires : sites sensibles à l'adrénaline, à la nor-adrénaline, et à d'autres amines sympathomimétiques. On admet actuellement l'existence de deux sortes de récepteurs adrénergiques, alpha et bêta, mais peut-être en existe-t-il d'autres types. Sur les vaisseaux, récepteurs alpha, activité alpha-sympathomimétique, entraînent une vasoconstriction, alors que récepteurs et activité sympathomimétique bêta interviennent dans la vasodilatation. Pour chaque type de récepteur, alpha et bêta, il existe des substances activatrices et des substances inhibitrices.

Les activateurs sont les catécholamines, les inhibiteurs, les sympatholytiques.

Activateurs :

En tête de liste, nous trouvons l'adrénaline qui active les récepteurs bêta et les récepteurs alpha selon les quantités en oeuvre. Les doses faibles provoquent une activation sélective des récepteurs bêta avec vasodilatation, les doses moyennes et fortes provoquent la vasoconstriction. Ces effets de l'adrénaline sont inversés par les sympatholytiques. Cette action d'inversion est celle du sympathomimétique type. On peut dire que les adrénolytiques démasqueront les effets bêta de l'adrénaline.

La nor-adrénaline n'agit que sur les récepteurs alpha, par vasoconstriction ; les sympatholytiques n'inversent pas son action, mais peuvent la supprimer. Ses propriétés sur les récepteurs bêta, très minimes, peuvent cependant être extériorisées par les inhibiteurs alpha.

L'isoprénaline agit essentiellement sur les récepteurs bêta, sous forme de vasodilatation, hypotension, stimulation et accélération cardiaques, bronchodilatation. Mais elle semble également agir, faiblement il est vrai, sur les récepteurs alpha.

Certains adrénergiques possèdent une double activité, bêta et alpha, ce qui rend compte des effets paradoxaux parfois observés en expérimentation et en clinique.

Les catécholamines, adrénaline et nor-adrénaline, existent dans la médullo-surrénale, la seconde agit également en tant que médiateur des neurones post-ganglionnaires du sympathique. L'isoprénaline ne paraît pas être une catécholamine naturelle. Il existe enfin d'autres stimulants alpha directs ou indirects, éphédrine, benzédrine, phényléphrine ; d'autres stimulants bêta, baméthan, buphénine, isoxsuprine, qui sont surtout des vasodilatateurs périphériques, orciprénaline, qui est bronchodilatatrice, méphentermine.

Inhibiteurs :

Les inhibiteurs bêta sont de découverte relativement récente : dichloro-isoprotérénol, pronéthatol, propranolol, dérivés de la méthoxamine, phényl-éthanolamines, phényl-propanolamines, Kö 592.

Nous arrivons ainsi aux sympatholytiques, groupe où figure la guanéthidine. Il s'agit de substances capables de s'unir aux récepteurs adrénergiques alpha sans les activer et capables d'empêcher l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline. Les sympatholytiques inversent les effets hypertenseurs de l'adrénaline, suppriment ou diminuent les effets de la noradrénaline. On a distingué entre sympatholytiques naturels et sympatholytiques de synthèse. Pour les premiers, nous citerons certains alcaloïdes de l'ergot de seigle, et de Rauwalfia serpentina, ergotamine, yohimbine. Pour les seconds : les dérivés du benzodioxane, 883 F et 933 F, la tolazoline, la phentolamine, la dibénamine, la dibenzyline. Certaines drogues bloquent le fonctionnement du sympathique par divers mécanismes complexes qui les rapprochent des sympatholytiques. Telle est la réserpine qui provoque la déplétion de la nor-adrénaline dans tout l'organisme, la déplétion dans la médullo-surrénale ; tel est l'alpha-méthyl-dopa, considéré comme "faux médiateur", par son catabolite l'alpha-méthyl-noradrénaline qui remplace in vivo l'adrénaline, les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase, IMAO, qui s'opposent à la désamination oxydative des catécholamines. Vient enfin la guanéthidine, qui inhibe la libération de la noradrénaline dans les synapses post-ganglionnaires et provoque la déplétion de catécholamines sauf dans la médullo-surrénale. Réserpine, alpha-méthyl-dopa, IMAO, guanéthidine, ont d'abord été utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés hypotensives.

o

Parmi les diverses indications des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, figurent maintenant les hyperthyroïdies basedowiennes. On avait constaté une certaine analogie entre des propriétés physiopathologiques des catécholamines et des propriétés physiopathologiques des hormones thyroïdiennes. On est ainsi arrivé à prendre en considération le rôle des effets adrénergiques dans les expressions cliniques de la maladie de Basedow. La ressemblance évoquée intéresse les effets bêta des amines sympathomimétiques, accélération du rythme cardiaque, renforcement de la contraction myocardique, d'où augmentation du débit cardiaque et accélération de la vitesse circulatoire, effets métaboliques, élévation du métabolisme basal, libération accrue du glucose sanguin à partir du glycogène, et d'acides gras libres à partir des graisses de réserve. La majorité des signes périphériques de l'hyperthyroïdie, et plus exactement de l'hyperthyroxinie, paraissent bien se manifester par l'intermédiaire des catécholamines : les substances capables de dominer l'activité du système nerveux sympathique, telles la réserpine et la guanéthidine, se sont avérées en effet efficaces en ralentissant le rythme cardiaque, en abaissant le métabolisme basal et en atténuant le tremblement. On a reproché à la réserpine la nécessité d'utiliser une posologie massive, entraînant un effet dépressif s'opposant au traitement ambulatoire. De plus la déplétion des réserves intracellulaires en catécholamines n'est pas immédiatement réversible, si un accident brutal se produit.

La guanéthidine a été beaucoup plus largement utilisée pour inhiber les récepteurs bêta-adrénergiques dans le traitement de la maladie de Basedow ; elle exerce une paralysie des fibres post-ganglionnaires intéressant à la fois les récepteurs alpha et les récepteurs bêta. Mais ici encore les doses actives doivent être élevées, et susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique.

Dans l'hyperthyréose, il n'y a pas d'hypertension artérielle, en particulier pour ce qui est de la minima. Cette constatation pourrait être interprétée comme infirmant l'existence d'une sensibilisation aux effets alpha des catécholamines. C'est pourquoi on a cherché à inhiber sélectivement les récepteurs bêta, avec le propranolol qui améliore les signes cardiaques et les signes nerveux, sans modifier la fonction thyroïdienne, ni cliniquement, ni biologiquement.

Quelle que soit la préparation utilisée, il est donc établi que dans la maladie de Basedow on peut distinguer deux séries de perturbations associées :

- une hyperactivité thyroïdienne, avec hypersécrétion hormonale ;

- des manifestations périphériques d'hyperthyréose s'exprimant pour la plupart par l'intermédiaire d'un accroissement des effets adrénergiques.

Comment alors expliquer cette action accrue des catécholamines ? Des hypothèses sont également séduisantes : mais certaines peuvent être exclues parce que d'emblée non vraisemblables. C'est le cas d'une hyperproduction des amines, c'est également celui d'un défaut de leur catabolisme. La synergie des deux types d'hormones au niveau de certains de leurs effecteurs semble le prouver : synergie que l'on retrouve, entre autres, dans l'action sur la lipolyse et de l'adrénaline, et de la thyroxine. L'adrénaline provoque une libération d'acides gras libres à partir des glycérides, phénomène qu'on ne peut reproduire in vitro qu'en présence de thyroxine.

Les deux hormones, thyroxine et adrénaline, interviennent au niveau d'une même enzyme, l'adényl-cyclase. La thyroxine contrôle les synthèses protéiques nécessaires à sa formation, l'adrénaline détermine son activation (BRODIE). Cette enzyme est nécessaire à la formation d'un ribonucléotide cyclique d'adénosine 3', 5'-phosphate indispensable à l'activation de la lipase. Naturellement un seul exemple ne permet pas d'expliquer tous les phénomènes de potentialisation survenant entre catécholamines et thyroxine : toutes les actions des catécholamines ne sont pas potentialisées par les hormones thyroïdiennes, et toutes les actions de celles-ci ne s'expriment pas avec exclusivité par l'intermédiaire des catécholamines. Le rôle du sympathique est certainement limité à certaines des expressions basedowiennes, non dans toutes. On peut dire par exemple que la perte pondérale, l'hypocholestérolémie, proviennent directement de l'excès de sécrétion thyroxinique. Peut-être existent différents aspects de la maladie de Basedow relevant les uns d'un facteur hormonal pur, les autres d'un facteur neurovégétatif. Si la perte pondérale est modérée, si la cholestérolémie reste dans les limites de la normale, c'est sans doute que la pathologie est dominée par un hyperfonctionnement adrénergique ;

certaines cardiothyréoses, à la symptomatologie cardiaque et nerveuse importante, mais avec une hypersécrétion thyroïdienne très modérée, en fournissent un autre exemple.

Ces considérations physiopathologiques portent leurs déductions pratiques, thérapeutiques, dans le sens avant tout de la modération des moyens antithyroïdiens, médicaments de synthèse, iode radio-actif, alors qu'une inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques en tempérant l'hyperexcitabilité du sympathique, agirait par d'autres voies avec peut-être plus de bénéfices et moins de risques.

-:-

III - PHYSIOPATHOGENIE DE LA RETRACTION PALPEBRALE DYSTHYROIDIENNE

Ce fut d'abord pour lutter contre les manifestations cardio-vasculaires de la maladie de Basedow que les substances bloquant le système sympathique, et plus particulièrement les récepteurs bêta, furent utilisées à des fins thérapeutiques. Mais tandis que l'on obtenait un effet non négligeable sur ces phénomènes cardiovasculaires, on constatait, dans le même temps, que certains signes oculaires étaient, eux aussi, favorablement influencés : tandis que l'exophtalmie qui, on le sait évolue pratiquement pour son propre compte, indépendamment de la thyréotoxicose, la rétraction palpébrale, elle, paraissait nettement atténuée.

On orienta alors les recherches d'une part vers le mécanisme pathogénique de cette rétraction, d'autre part vers les effets que les sympatholytiques étaient susceptibles d'exercer sur elle. On est ainsi arrivé à considérer que la guanéthidine, agent pharmacologique capable de bloquer à la fois les récepteurs alpha et les récepteurs bêta du sympathique pouvait réaliser "une dissection pharmacologique des signes oculaires basedowiens".

On sait que la symptomatologie oculaire basedowienne est riche et variée : signes fonctionnels oculaires, impression d'yeux lourds, sensation de gravier, défaut d'occlusion palpébrale, susceptible de se compliquer de lésions cornéennes, hypertonie oculaire surtout contemporaine des poussées d'exophtalmie oedémateuse, oedème de la paupière supérieure, et à l'extrême inocclusion palpébrale.

Il restait à préciser dans quelle mesure ces signes oculaires basedowiens appartenaient aux troubles physiopatho-

logiques de la maladie, et donc pouvaient être influencés par le traitement de la dysthyroïdie. D'emblée, il est apparu que ce n'était pas l'hypersécrétion hormonale de la thyroïde qui devait être directement en cause, mais à nouveau, comme nous l'avons vu plus haut, le rôle des catécholamines et des récepteurs adrénergiques.

Les catécholamines interviennent au niveau des récepteurs ; au cours de l'hyperthyroïdie, on a pu invoquer une augmentation de la sensibilité de ces récepteurs aux amines hypertensives, avec peut-être à son origine, un trouble du catabolisme des catécholamines, ce qui provoquerait leur accumulation locale, à son tour responsable de la rétraction de la paupière supérieure.

Cette hypothèse n'est pas absolument démontrée ; mais elle possède un solide argument en sa faveur, dans le fait que chez les malades porteurs de phéochromocytomes, il est possible d'observer des palpébro-rétractions très analogues à celles de la dysthyroïdie basedowienne. Nous devons nous rappeler, de plus, qu'en cas de phéochromocytome, il peut exister dans la symptomatologie clinique des signes périphériques empruntés aux thyrotoxicoses. Cependant il faut reconnaître que tout n'est pas totalement élucidé dans ce domaine. En particulier, il y a lieu de se demander pourquoi les catécholamines agissent sélectivement sur le releveur de la paupière supérieure, alors qu'elles n'agissent pas sur la pupille. Si l'on excite le sympathique cervical, on provoque une mydriase : celle-ci n'a précisément pas lieu chez les hyperthyroïdiens.

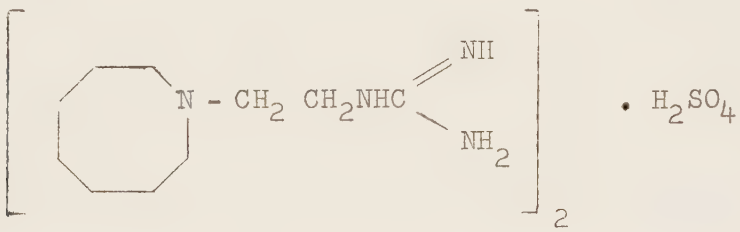
Les bloquants des récepteurs bêta-adrénergiques, la guanéthidine en particulier, vont précisément provoquer la déplétion en catécholamines, par un mécanisme qui reste d'ailleurs à élucider (BERKMAN et JOSEPH). De très fins dosages avant et après application locale de bloquants permettent d'admettre que la rétraction palpébrale comporte au niveau de l'oeil un taux accru de catécholamines, avant cette application, et une nette diminution de ceux-ci, après cette application. Mais des hypertonies du releveur de la paupière supérieure ne sont pas uniquement endocriniennes, et on a décrit des palpébro-rétractions dans d'autres affections, et aussi

chez des sujets redevenus euthyroïdiens : c'est alors le problème encore mal résolu des exophtalmies et palpébro-rétractions séquellaires. Le rôle du long acting thyroid stimulator LATS et de l'exophtalmos-producing-substance EPS n'appartient encore qu'aux hypothèses. Le fait concret à retenir est l'hypertonie du releveur de la paupière supérieure, indépendamment de l'exophtalmie, du syndrome oedémateux, des troubles oculomoteurs, et la possibilité de l'influencer par les agents bloquants, inhibant les récepteurs bêta-adrénergiques, au premier chef par la guanéthidine, dont il nous faut maintenant préciser les caractéristiques chimiques et pharmacologiques avant d'en décrire les applications dans cette indication particulière de la rétraction palpébrale hyperthyroïdienne.

-:-

IV - CHIMIE ET PHARMACOLOGIE DE LA GUANETHIDINE

C'est en 1957 que R.P. MULL, R.A. MAXWELL et A. J. PLUMMER ont fait connaître qu'ils avaient synthétisé un puissant hypotenseur, le [2-(octahydro-1-azocinyl)-éthyl] - guanidine sulfate, ou Su 5864, auquel on devait donner le nom générique de guanéthidine :



Ce [2-(octahydro-1-azocinyl)-éthyl] sulfate de guanidine, dorénavant appelé guanéthidine (CIBA) a un poids moléculaire de 494. Des essais expérimentaux chez l'animal devaient montrer ses propriétés hypotensives. En injection intra-veineuse, à la dose de 15 à 30 mg par kg de poids du corps, la guanéthidine abaisse la pression artérielle, mais seulement lorsque l'animal a été rendu expérimentalement hypertendu : cet effet hypotenseur ne se produit pas chez l'animal normotendu. C'est pourquoi on a dit que la guanéthidine était non pas un hypotenseur, mais un anti-hypertenseur. Chez le Chien ainsi traité par guanéthidine, on ne réussit pas à provoquer une hypertension artérielle par de fortes doses d'amphétamine ou d'éphédrine ; de plus le réflexe carotidien est aboli.

Les recherches pharmacologiques ont d'abord et surtout porté sur les effets cardiovasculaires de la guanéthidine. Des doses de 10 à 15 mg par kg de poids du corps de l'animal ont été injectées par voie veineuse chez des Chiens anesthésiés au pentobarbital et chez des Chiens non anesthésiés. La pression artérielle est tombée rapidement de 40 ou 50 mm Hg, puis peu après s'est élevée de 30 mm Hg ou davantage au-dessus des valeurs de départ, taux conservé pendant une heure ou davantage, pour finalement revenir lentement aux chiffres initiaux. Au cours d'une expérience de six heures chez les Chiens non anesthésiés, on n'a enregistré aucune chute des pressions sanguines moyennes, ni aucune baisse le jour suivant.

Pendant l'injection déjà l'animal se calme, perd tout intérêt pour ce qui se passe autour de lui, présente des tremblements, se borne à être couché jusqu'à ce que la période de tachypnée et de chute tensionnelle soit bien terminée. Il recouvre alors son activité normale. Pendant cette période on ne constate pas d'abolition du réflexe photomoteur ni du réflexe cornéen. Le débit cardiaque, après une dose intraveineuse de 15 mg par kg de poids du corps est nettement augmenté au cours de l'expérience, passant de 2,5 litres à 4 litres/minute. Le rythme cardiaque s'élève de 145 à 270 contractions par minute, cette tachycardie persistant pendant toute la période d'augmentation du débit cardiaque.

La perfusion des pattes postérieures dénervées par une dose de 5 mg de guanéthidine par kg de poids du corps a provoqué une hypertension continue des vaisseaux perfusés selon une courbe superposable à celle de l'élévation tensionnelle générale, mais plus prolongée qu'elle, puisqu'elle se poursuit après un retour à la normotension de l'animal.

Sur le réflexe carotidien, l'injection intra-veineuse de 5 à 15 mg de guanéthidine par kg de poids du corps entraîne une abolition chez l'animal anesthésié au pentobarbital et après section des vagues ; trois heures plus tard le réflexe réapparaît, mais à 50 % de sa valeur initiale.

L'action de la guanéthidine sur la réactivité cardiovasculaire du Chien vis-à-vis des amines pressives, a été

également étudiée, chez des animaux anesthésiés et chez des animaux non anesthésiés. L'artérénol, l'angiotensine, la pitressine, le métaraminol (Aramine), voient leurs effets nettement majorés par la guanéthidine, aussi bien chez l'animal anesthésié que non anesthésié. Au contraire, sont diminuées les réponses à la thyramine, l'amphétamine, la méphentermine, l'éphédrine. Généralement hypertensive, la sérotonine devient en présence de la guanéthidine hypotensive. La stimulation du bout périphérique du nerf splanchnique sectionné a augmenté la pression, comme normalement.

L'effet anti-hypertenseur de la guanéthidine a été comparé dans le cas d'hypertension rénale et dans celui d'hypertension neurogène ; dans ce dernier cas, l'effet hypotenseur a été plus marqué et plus prolongé, et la sérotonine s'est transformée en hypertenseur. Ces résultats ont été obtenus après injection intra-veineuse unique du produit. En cas de traitement au long cours, par voie buccale, 19 à 63 mg/kg pendant 65 jours, la guanéthidine a abaissé les chiffres d'hypertension neurogène dans des proportions plus élevées (-116 au lieu de -68) que dans l'hypertension rénale.

Les expérimentations ont été alors transposées à l'homme. Dix-huit sujets ont reçu la guanéthidine par voie buccale pendant deux à douze semaines, à des doses variant entre 50 et 200 mg par jour. Il s'agit d'hypertensions artérielles de sévérité et de causes variables. Pour assurer une tension artérielle dans des limites satisfaisantes la dose d'entretien a varié de 25 mg un jour sur deux à 150 mg trois fois par jour, après une dose quotidienne initiale de 25 à 100 mg. Comme effets secondaires, on note l'hypotension orthostatique, des épisodes diarrhéiques souvent contrôlés par l'atropine.

Mais plus intéressante pour nous que l'action anti-hypertension de la guanéthidine, nous retiendrons son mécanisme d'action dans une toute autre indication mais qui comporte des troubles neuromusculaires majeurs : nous voulons parler du botulisme. Précisément, quelques essais thérapeutiques ont été faits avec la guanidine dans le traitement du botulisme, le mode d'action et les résultats nous renseignant, assez indirectement sur ce que l'on peut en attendre en cas de rétraction palpébrale basedowienne.

On sait que dans cette affection, des troubles neurologiques sévères sont susceptibles de survenir du fait que l'exotoxine sécrétée par Clostridium Botulinum se fixe électivement au niveau de la jonction neuromusculaire. On s'est longtemps limité, dans le traitement du botulisme, à mettre en oeuvre une thérapeutique symptomatique par sérothérapie, d'ailleurs discutée par certains auteurs.

CHERINGTON et RYAN, en 1968, reprenant l'étude neurophysiologique du botulisme, ont cherché à lui appliquer une méthode non plus symptomatique, mais étiologique. Il faut reconnaître qu'en France, dès 1965, les travaux de CASTAIGNE, CATHALA, LAPLANE, DRY et J.N. DEGOS avaient permis par des études électrologiques de suivre l'évolution du bloc neuromusculaire. CHERINGTON en 1970, ROBINEAU, MODAÏ, LAFFAY et DOMART en 1971 ont donc entrepris des essais de traitement à visée pathogénique en s'adressant à la guanéthidine pour juguler les troubles botuliques neuromusculaires.

ROBINEAU et collaborateurs ont rapporté le cas d'une femme de 64 ans qui, à la suite de consommation de conserves familiales, présente un tableau complet de botulisme : sécheresse de la bouche, ptosis discret, parésie faciale gauche, mydriase aréflexique, accommodation nulle. Les signes généraux complètent le syndrome, hypotension à 8-6, apnée volontaire ne dépassant pas 10 secondes, toux volontaire faible, dysarthrie, rétention d'urine, constipation prolongée. La toxine s'étant fixée de façon irrémédiable, la sérothérapie devient inutile et on commence un traitement par guanéthidine, sans préjudice d'une réhydratation intense : 15 mg par kg de poids du corps, soit 900 mg par jour, sont donnés en trois prises quotidiennes sous forme de potion, pendant deux jours ; puis les doses de guanéthidine sont augmentées à 1800 mg par jour, grâce à quoi l'amélioration s'institue, sauf en ce qui concerne la sécheresse de la bouche et les troubles de l'accommodation. Il a fallu six jours de traitement pour que disparaissent les phénomènes visuels. L'électromyogramme avait montré le classique tracé de facilitation qui finit par disparaître ; la latence de 2 ms passe à moins de 1 ms, restant donc légèrement pathologique, puisque la valeur normale est de 0,15 ms.

Les premiers cas de CHERINGTON et RYAN avaient eux aussi été encourageants :

Une femme de 43 ans est atteinte de botulisme sévère avec ophtalmoplégie complète et paralysie respiratoire ayant nécessité une trachéotomie avec ventilation assistée. La guanidine introduite par sonde gastrique à la dose de 35 mg par kg de poids du corps et par jour, entraîne une régression rapide des troubles oculaires, une atténuation plus lente des phénomènes respiratoires. Un arrêt transitoire du médicament a été rapidement suivi de la réapparition des troubles.

Comment peut-on expliquer l'action de la guanéthidine sur le botulisme, et comment peut-on transposer cette action à l'indication qui nous occupe ici, la rétraction palpébrale en général, dysthyroïdienne en particulier ?

On sait que la guanéthidine a été utilisée auparavant dans le traitement de la myasthénie, et que c'est par analogie avec les résultats thérapeutiques obtenus dans cette indication que ses effets ont été étudiés sur le bloc neuromusculaire induit par la toxine botulinique.

La grande majorité des auteurs, CASTAIGNE, CATHALA, LAPLANE, DRY et DEGOS en 1965, SCAER, TOOKER, CHERINGTON en 1969, TYLER en 1963, ont été d'accord pour penser que les troubles observés au cours du botulisme devaient être dus aux effets néfastes de la toxine sur la transmission des synapses excitatrices acétylcholiniques, les nerfs transmettant bien normalement l'influx, mais les muscles ne répondant plus correctement à la stimulation : ainsi sera réalisé un syndrome pseudo-myasthénique, dans lequel il s'agirait d'un bloc présynaptique, dû, non pas à un défaut de synthèse, mais à une défaillance du mécanisme de libération de l'acétylcholine. La guanéthidine, en favorisant la libération d'acétylcholine, léverait le bloc neuromusculaire.

Il est toujours difficile de transposer les constatations physiopathologiques et thérapeutiques faites dans une affection donnée, à un autre état pathologique totalement différent, le seul point commun étant l'efficacité du même médicament.

Pourtant, dans les indications de la guanéthidine, on trouve d'abord la myasthénie, avec des résultats assez heureux pour passer ensuite à des essais de traitement du botulisme.

C'est finalement la meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie de Basedow, du rôle des récepteurs adrénergiques, qui a pu être mise en parallèle avec les propriétés inhibitrices de la guanéthidine s'exerçant sur les récepteurs alpha et bêta adrénergiques : de là sont dérivées des applications cliniques de la guanéthidine aux hyperthyroïdies, puis un traitement local de la rétraction palpébrale susceptible de les accompagner.

Ce sont maintenant ces applications cliniques et leurs résultats qu'il nous reste à envisager, dans le cas particulier de la palpébro-rétraction chez les hyperthyroïdiens. Ce à quoi nous consacrerons les pages qui terminent notre travail.

-:-

V - APPLICATIONS CLINIQUES

Dans un premier temps, la guanéthidine, sous forme de sulfate, a été utilisée dans le traitement de l'hyperthyroïdie. L'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques dans la maladie de Basedow entraîne l'amélioration des signes cardiaques, la réduction complète ou presque complète de la tachycardie, le retour à la normale du volume systolique, du débit cardiaque. Dans l'ensemble, on peut parler de la disparition complète des signes de cardiothyréose. En même temps, les signes nerveux s'amendent notablement, impression subjective de détente, réduction de l'agitation et du tremblement, atténuation des sueurs et de la thermophobie. Sur la fonction thyroïdienne par contre, l'action est nulle, ou limitée : le goitre n'est modifié ni dans son volume, ni dans son aspect. L'exophtalmie demeure inchangée lorsqu'il s'agit de protrusion oculaire oedémateuse. Par contre, la diminution de la rétraction de la paupière supérieure est constatée dans les deux tiers des cas. Lorsqu'ils existent, les signes fonctionnels oculaires sont remarquablement amendés. Pourtant aucune modification biologique n'est relevée, l'iodémie hormonale persiste, la courbe de fixation de l'iode radio-actif n'est pas modifiée.

Telles étaient les conclusions des travaux de ROBILLARD, B. KLOTZ et M. PERRAULT en 1967. L'expérience américaine est non moins intéressante. Nous citerons en particulier celle de WALDSTEIN, WEST, LEE et BRONSKY, dont les résultats avaient été publiés dès 1964 et qui portaient sur 90 malades indéniablement hyperthyroïdiens, qui ont été traités par le sulfate de guanéthidine. Les auteurs partaient du principe que le médicament possède de puissants effets sympatholytiques susceptibles d'améliorer rapidement les signes et symptômes de thyréotoxicose relevant d'une hyperactivité sympathique, sans affecter en quoi que ce soit la fonction thy-

roïdienne. La tolérance a été excellente dans les hyperthyroïdies graves ou très sévères, alors que dans les formes moyennes ou bénignes, elle risque d'être mauvaise, avec effets secondaires importants.

Les 90 malades traités s'échelonnaient entre 3 et 79 ans avec une nette prédominance des tranches d'âge situées entre 30 et 60 ans, soit une répartition typique de la maladie. Le diagnostic a été basé sur les symptômes caractéristiques et les constatations physiques et confirmé par les données du laboratoire. La gravité de la maladie a été estimée selon les critères usuels en : moyenne, 9 cas ; modérée, 24 cas ; sévère, 48 cas ; crise thyréotoxique, 9 cas. Ce sont ces 63 % des cas h'hyperthyroïdie grave qui ont été soumis au traitement par guanéthidine, les 57 malades en cause présentant dans 25 cas un amaigrissement dépassant 13,600 kg, dans 12 cas de la diarrhée, dans 18 cas une défaillance cardiaque congestive, dans 10 cas des troubles psychiques, apathie, anxiété extrême, dans 9 cas une crise thyréotoxique, soit 74 formes de complications. La dose initiale a varié entre 25 et 150 mg de guanéthidine par jour, le plus souvent entre 50 et 100 mg, la dose d'entretien se situant entre 0,5 et 2 mg/kg.

La réponse au traitement a été bénéfique à la fois pour le médecin et pour le malade, c'est dire qu'elle a été objective et subjective, prouvant le rapide contrôle symptomatique de la maladie. La première amélioration porte généralement sur la tachycardie, qui est réduite ; en quelques jours, il n'est pas rare que le pouls ralentisse à des rythmes de 60-80 par minute. Les chiffres tensionnels se rapprochent, passant par exemple de 14,2/6,6 à 12,3/6,3, les palpitations disparaissent de même que les sueurs profuses, les tremblements, l'appétit s'améliore, la reprise pondérale s'amorce. Les troubles visuels dus à la rétraction palpébrale disparaissent souvent en l'espace de quelques jours, alors que le ptosis persiste, inchangé. Une réponse pouvant être considérée comme satisfaisante est obtenue en moyenne en six jours, mais jamais plus tard qu'au cours de la deuxième semaine de traitement, avec, dans la série de WALDSTEIN, un seul échec sur 90 cas traités. Comme effets secondaires, on relève, à peu près constamment, une hypotension orthostatique généralement asymptomatique, parfois accompagnée de vertiges, de sensation de tête légère. Autres effets secondaires possibles, la diarrhée, qui peut

disparaître malgré la poursuite du traitement, mais qui parfois commande son arrêt, ou au moins l'abaissement des doses. En provoquant la déplétion du myocarde en catécholamines, la guanéthidine a pu déclencher une insuffisance cardiaque congestive, ou aggraver celle qui pouvait préexister (18 cas sur 90 dans la présente série).

Les faits expérimentaux comme ceux de la clinique s'accordent donc à établir que de nombreuses anomalies hémodynamiques, neuromusculaires et métaboliques de l'hyperthyroïdie sont dues à une augmentation, en présence d'un excès d'hormone thyroïdienne circulante, des effets des taux de catécholamines sympathomimétiques circulantes et tissulaires, adrénaline et nor-adrénaline. Le blocage pharmacologique des récepteurs sympathiques va donc réduire, ou même prévenir, les manifestations hyperthyroïdiennes. L'emploi de la guanéthidine était donc justifié pour ses propriétés sympatholytiques qui inhibent la libération du transmetteur hormonal à partir des fibres nerveuses post-ganglionnaires adrénergiques, et provoquent la déplétion des réserves organiques en catécholamines. Puisque la concentration de catécholamines dans le cerveau n'est pas diminuée par le médicament, celui-ci n'entraîne aucune conséquence hypnotique ni aucune modification du comportement. Il est donc possible de donner des doses suffisamment élevées pour assurer un blocage sympathique efficace sans entraîner le redoutable effet secondaire que représente une dépression mentale.

Mais puisque le traitement général de la maladie de Basedow paraît susceptible d'agir, entre autres symptômes, sur la rétraction palpébrale, il devenait indiqué de mieux orienter cette action oculaire, au besoin par des applications locales, puisque l'amélioration des manifestations cardiovasculaires des Basedow traités par la guanéthidine par voie générale s'accompagne d'une régression de certaines manifestations oculaires. Déjà on avait constaté avec CANARY et SCHALL que les injections intra-musculaires de réserpine pouvaient diminuer la palpébro-rétraction ; la guanéthidine par voie buccale a entraîné le même effet selon les premières observations de SNEDDON et TURNER. BRECKFIELD et DAVIS, de leur côté, ont atténué la rétraction palpébrale de la thyréotoxicose par le propranolol par voie orale. Mais pour obtenir une action

notable sur les manifestations oculaires, il fallait recourir à des doses élevées, génératrices d'hypotension orthostatique.

On s'efforça donc de mettre au point un traitement local, sous forme de collyre, susceptible d'assurer un blocage du sympathique au niveau de l'oeil. On utilisa ainsi :

- la phentolamine, qui est un alpha bloquant ;

- le propranolol, qui est un bêta bloquant (SNEDDON et TURNER) ;

- le brétylium, la bethanidine, la désobréquine, qui sont des substances assurant le blocage du sympathique (SNEDDON et TURNER) ;

- enfin la guanéthidine, qui est un alpha et un bêta bloquant (CROMBIE, LAWSON, GAY et SALMON).

De tous ces médicaments, c'est bien cette dernière, la guanéthidine, qui s'est révélée la plus efficace, et aussi la mieux tolérée. Des collyres sont préparés à des concentrations diverses, 2 p. cent, 5 p. cent, 10 p. cent.

Mme BERKMAN et E. JOSEPH ont eu recours à la guanéthidine par voie locale dans le traitement de la rétraction palpébrale basedowienne, en partant de la notion de blocage de l'action de l'adrénaline au niveau des terminaisons nerveuses de fibres sympathiques post-ganglionnaires par déplétion des catécholamines endogènes, d'effet sur les récepteurs alpha et bêta, qui deviennent sensibilisés à l'adrénaline et à la noradrénaline exogène, dont l'action est ainsi potentialisée. La guanéthidine prend de plus la place des catécholamines au niveau des récepteurs en se fixant dans leurs granules de stockage, "jouant ainsi le rôle de faux neuro-transmetteurs".

Mais ce sont surtout les propriétés d'action au niveau de l'oeil qui ont été utilisées :

- pour ce qui est de la pupille, on observe, rapidement apparu, un myosis, après une mydriase légère et transitoire, myosis que peut expliquer par une libération de l'adrénaline,

sans que le réflexe photo-moteur soit modifié, ni qu'apparaissent des troubles de l'accommodation ;

- pour ce qui est de la fente palpébrale, la guanéthidine provoque une diminution de celle-ci, en produisant un ptosis : d'où ses indications dans les rétractions palpébrales endocriniennes. On admet que la guanéthidine agit sur le muscle de Müller. Celui-ci est, on le sait, constitué par des fibres lisses, et localisé à la face inférieure du releveur de la paupière supérieure. Le corps musculaire se fixe, essentiellement, au bord supérieur du tarse. En somme la guanéthidine produit un syndrome de Claude Bernard partiel qui peut persister en moyenne trente six heures après l'instillation locale du collyre à 10 p. cent.

Certains auteurs ont ainsi comparé l'effet de l'agent bloquant à l'action d'une sympathectomie, comme cela a pu en expérimentation être confirmé. Chez le Lapin, par exemple, l'excitation électrique des fibres ganglionnaires du ganglion cervical postérieur provoque une mydriase au niveau de l'oeil témoin ; au contraire, au niveau de l'oeil ayant reçu une instillation de gouttes de guanéthidine, la pupille n'est pas modifiée par cette excitation électrique.

DORIAN et SCHIRMER, en 1964, ont d'autre part constaté que l'instillation locale d'adrénaline à 2 p. cent, ou de phényléphrine à 10 p. cent, abolit totalement l'effet de la guanéthidine sur la pupille comme sur la musculature palpébrale, ce que l'on peut expliquer par la sensibilisation des récepteurs aux dérivés adrénergiques exogènes.

Nous avons pris connaissance des intéressants essais cliniques effectués dans le Service de Monsieur le Docteur Etienne JOSEPH à l'Hôpital de la Pitié à Paris, par Madame BERKMAN et E. JOSEPH. Trente malades, 23 femmes et 7 hommes ont été ainsi étudiés. Ils étaient suivis et traités dans le service d'endocrinologie du même hôpital par GILBERT DREYFUS, de GENNES, DELZANT, SAVOIE et SEBAOUN, par FALI, MASSIN, PEILLON, et cela durant au moins dix huit mois. L'apparition des signes oculaires au cours de l'évolution de leur maladie de Basedow a été notée, de même que les divers traitements auxquels ces

malades ont été soumis, et que les résultats des différents examens et épreuves biologiques pratiqués chez eux.

Au moment où la rétraction palpébrale a été traitée localement par le collyre de guanéthidine, les malades étaient redevenus euthyroïdiens - ce qui apporte une preuve nouvelle s'il en était besoin, de l'indépendance relative des manifestations oculaires et de la dysthyroïdie - ; mais il existait une exophtalmie de gravité variable, avec rétraction palpébrale séquellaire. Il s'agissait d'une palpébro-rétraction bilatérale, mais avec le plus souvent prédominance d'un côté. Elle n'était unilatérale que dans six cas, quatre fois à gauche et deux fois à droite.

La fiche ophtalmologique établie a fait état des examens pratiqués d'abord deux fois par mois, ensuite une fois par mois seulement. Des photographies des malades ont été prises avant la mise en oeuvre du traitement local, puis au cours de celui-ci. La posologie a été la suivante :

le collyre à la guanéthidine était à 5 p. cent, une goutte étant versée quatre fois par jour dans chaque oeil pour les formes bilatérales.

La mensuration de l'ouverture de la fente palpébrale a été réalisée sur le malade regardant bien de face à six mètres environ. On fait trois ou quatre mesures, et on en calcule la moyenne, car la rétraction palpébrale n'est pas constante. On note les points de projection de la paupière supérieure et de la paupière inférieure sur une règle en plastique située en regard du milieu de la fente palpébrale.

On a également mesuré lorsqu'il existait, l'écart entre la paupière supérieure et le limbe cornéen, écart qui a été également déterminé à la paupière inférieure.

Il a paru plus intéressant de retenir dans les calculs l'efficacité maximale du médicament sur l'ouverture de la fente palpébrale, plutôt que de tenir compte de l'efficacité immédiate, moins fidèle, moins réelle. Vers la cinquième semaine de

traitement, il a été ainsi possible d'obtenir une amélioration moyenne de 2,3 mm, ce qui représente 16,7 p. cent pour le côté droit, et une amélioration moyenne de 2,4 mm pour le côté gauche, soit une diminution de 18 p. cent de la rétraction. En même temps les signes fonctionnels et subjectifs oculaires ont été améliorés. Il est évidemment très important de voir s'atténuer le défaut d'occlusion palpébrale, qui risque d'entraîner de graves lésions cornéennes. BERKMAN et JOSEPH disent même avoir obtenu, chez trois malades, une diminution de l'ouverture de la fente palpébrale au niveau de l'oeil non traité. Comme on pouvait s'y attendre, ni l'exophtalmie, ni l'oedème de la paupière supérieure, n'ont été influencés par le traitement. Dans les cas où ils existaient, les troubles musculaires sont demeurés inchangés.

Chez sept malades de cette série, on a constaté une hypertonie oculaire : dans quatre cas, elle avait été décelée au cours d'une poussée d'exophtalmie oedémateuse, celle-ci régressant sous l'effet de la corticothérapie ; dans un autre cas, cette hypertonie oculaire a diminué sous l'action d'un collyre à la pilocarpine, et dans deux cas enfin, à la suite de l'administration de guanéthidine locale.

En ce qui concerne les effets secondaires, il faut relever dans près de la moitié des cas une intolérance locale susceptible d'apparaître au cours de la première semaine de traitement, mais parfois, plus souvent même, après deux mois d'applications locales. Il s'agit d'une hyperémie conjonctivale avec sensation de brûlure oculaire, de larmoiement, plus rarement d'oedème, d'eczéma des paupières. BERKMAN et JOSEPH disent avoir observé chez deux malades la survenue d'une kératite ponctuée ; mais dans un de ces cas existaient des antécédents de kératite secondaire à l'inocclusion palpébrale, alors que dans l'autre cas on a noté une poussée d'exophtalmie oedémateuse. Il ne semble donc pas que ce soit le collyre à la guanéthidine qui ait été responsable de ces kératites.

Dans les autres cas d'intolérance locale, la suspension temporaire du traitement a permis la régression des symptômes. Puis le traitement a été repris progressivement, mais dans la plupart des cas, les phénomènes d'intolérance sont réapparus, obligeant cette fois à un arrêt définitif de la thérapeutique locale.

Il ne se produit jamais de phénomenes d'intolérance ou d'effets secondaires d'ordre général. En particulier, l'hypotension artérielle, surtout orthostatique, observée lorsque la guanéthidine est administrée par voie générale, orale, ne s'est jamais produite lorsque le médicament a été administré en applications locales, oculaires. Pas davantage il n'y a eu d'irritation pharyngée.

Dans la moitié des cas traités, ceux qui ont témoigné d'une parfaite tolérance permettant la poursuite de l'administration du collyre à la guanéthidine, il n'est pas survenu d'accoutumance, et l'activité s'est poursuivie pendant toute la durée du traitement. De même, après un arrêt de la thérapeutique, la reprise de celle-ci a assuré la même efficacité de résultats que lors de la première cure.

Il ressort de ces expériences cliniques que l'utilisation du collyre à la guanéthidine devra être réservée aux seuls sujets devenus, rendus euthyroïdiens, car les poussées oedémateuses peuvent s'accompagner d'une aggravation des phénomènes oculaires et ainsi rendre difficile la poursuite du traitement.

A ces essais cliniques français, il faut ajouter ceux des auteurs britanniques, qui les ont d'ailleurs précédés. Dès 1966 en effet, SNEDDON et TURNER avaient obtenu une diminution de 3 mm, ce qui correspondait à une amélioration de 20 - 25 p. cent ; ces auteurs utilisaient le collyre à la guanéthidine à une concentration de 10 p. cent. Mais de ces résultats, il faut rapprocher ceux des Français BERKMAN et JOSEPH qui, avec un collyre à 5 p. cent, obtenaient des résultats moyens de 16,7 p. cent d'un côté, 18 p. cent de l'autre, nous l'avons vu plus haut. De leur côté, les Britanniques CROMBIE et LAWSON publiaient en 1967 leurs observations portant sur neuf malades. Ici, l'amélioration a dépassé 20 p. cent. Si l'exophtalmie est demeurée inchangée, du moins est-elle devenue moins apparente, mais l'inocclusion a alors persisté chaque fois qu'elle existait avant le traitement. Quelle que soit l'ancienneté de la palpébro-rétraction, l'action efficace se produit au moyen d'un abaissement de la paupière supérieure ; elle est plus importante lorsqu'il s'agit de formes séquellaires que dans les rétractions palpébrales récentes, car celle-ci se voit à une période où

l'état thyroïdien est instable, où les poussées oedémateuses sont fréquentes.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'absence, voire la rareté, de la surélévation de la paupière inférieure telle qu'on l'observe couramment dans le syndrome de Claude Bernard Horner. Précisément les exophtalmies basedowiennes, qui proviennent d'une protrusion du globe oculaire lequel refoule passivement la paupière inférieure, comportent fréquemment un abaissement de la paupière inférieure. Dans un cas exceptionnel, BERKMANN et JOSEPH ont constaté une surélévation de 0,5 mm à droite et de un mm à gauche des paupières inférieures. Il s'agissait d'une jeune femme de 20 ans, présentant depuis un an une exophtalmie et une palpébro-rétraction mais sans oedème palpébral. On doit ici faire intervenir des facteurs locaux : expansions moins importantes du muscle de Müller au niveau de la paupière inférieure, âge du malade, état de tonicité tissulaire, gravité et ancienneté de l'exophtalmie, présence d'un oedème palpébral inférieur pouvant aller jusqu'à la formation de poches sous-palpébrales qui persistent longtemps sous la forme de séquelles.

On peut se demander, avec SNEDDON et TURNER, avec BERKMAN et JOSEPH, ce que signifie l'amélioration parfois observée du côté non traité par les instillations de guanéthidine. Il ne semble pas s'agir du transport de traces de collyres d'un oeil à l'autre, laissées sur la peau du visage, sur les doigts. Il pourrait davantage s'agir d'une action générale du produit administré par voie locale, comme cela a lieu avec d'autres substances médicamenteuses. Pourtant aucun effet secondaire propre à l'introduction de la guanéthidine par voie générale n'est ici noté, ni chute tensionnelle, ni irritation pharyngée. Il est vrai que les doses de guanéthidine ainsi introduites dans l'organisme sont très faibles. Pour SNEDDON et TURNER, il serait davantage plausible d'invoquer un mécanisme de régulation sympathique déclenchant des modifications oculaires contrôlatérales intervenant pour maintenir l'équilibre entre les deux yeux.

Il est enfin intéressant de prendre en considération le comportement de l'hypertonie oculaire vis-à-vis du collyre à la guanéthidine. Sur sept cas, deux ont réagi à celle-ci et

quatre seulement à la corticothérapie par voie générale : il s'agissait alors d'exophtalmie oedémateuse en poussée. Le septième cas a répondu à la pilocarpine locale. Il est établi que les hypertonies oculaires des exophtalmies oedémateuses demeurent insensibles aux collyres myotiques habituels. L'acétazolamide et ses voisins sont sans doute les seuls à assurer une très minime amélioration. Le traitement de ces hypertonies exophtalmiques oedémateuses consiste en corticothérapie par voie générale, qui pourtant est formellement contre-indiquée dans le glaucome. On constate alors chez l'hyperthyroïdien une amélioration du syndrome oedémateux et parallèlement, une atténuation, voire une disparition de l'hypertonie oculaire. On peut admettre comme mécanisme physiopathogénique que l'oedème orbitaire gêne le retour veineux et la circulation épisclérale, ce qui s'oppose à la réabsorption de l'humeur aqueuse.

Il faut opposer aux hypertonies secondaires aux phénomènes oedémateux, les glaucomes primaires, peut-être antérieurs à l'hyperthyroïdie, et qui semblent les meilleures indications du collyre à la guanéthidine.

Actuellement, nous devons nous contenter d'enregistrer les heureux résultats du collyre à la guanéthidine dans la rétraction palpébrale basedowienne, sans pouvoir en donner une explication physiopathogénique entièrement satisfaisante. Ce n'est pas le premier exemple justiciable de l'aphorisme : "nous pouvons plus que nous ne savons". Si, nous l'avons vu, il est établi que les catécholamines agissent au niveau des récepteurs adrénergiques et que la guanéthidine exerce une action inhibitrice sur ces catécholamines, il est beaucoup plus délicat de comprendre ce qui se passe au niveau de la musculature palpébrale dans l'hyperthyroïdie. Il pourrait y avoir, par trouble du catabolisme des amines pressives, leur accumulation locale responsable de la palpébro-rétraction de la paupière supérieure. Mais reste à élucider la raison d'une action sélective des catécholamines sur le releveur de la paupière supérieure, alors qu'elles n'agissent pas sur la pupille. La guanéthidine, sans aucun doute, provoque la déplétion des récepteurs en catécholamines, dont le taux est trouvé diminué dans l'iris, le corps ciliaire. Mais étant donnés les heureux résultats obtenus dans la moitié des cas traités qui

ont présenté une bonne tolérance au collyre à la guanéthidine, et l'absence de thérapeutique efficace jusqu'ici dans la rétraction palpébrale basedowienne, il est bien évident que la méthode mérite d'être retenue pour traiter les palpébro-rétractions séquellaires basedowiennes chez des sujets redevenus euthyroïdiens.

-:-

VI - CONCLUSIONS

I - Les récentes acquisitions réalisées dans le domaine de la physiopathologie de la maladie de Basedow ont fait apparaître la possibilité d'une certaine indépendance des expressions périphériques, oculaires, cutanées de l'affection vis à vis de l'hypersécrétion thyroïdienne proprement dite. Le rôle de l'hormone thyréotrope, la mise en évidence dans le sérum des Basedowiens d'une activité thyréotrope anormale, tardive et prolongée (LATS) et surtout l'importance des récepteurs bêta et alpha adrénergiques dans la séméiologie fonctionnelle, tous ces éléments ont fait réviser certaines données dogmatiques, mais aussi certaines attitudes pratiques sur le plan du traitement.

II - Les signes oculaires de la maladie de Basedow illustrent bien l'intérêt et les difficultés de ces conceptions nouvelles, en particulier en ce qui concerne une relative indépendance de l'exophtalmie et de la dysthyroïdie. On s'est alors demandé, étant donnée la ressemblance de certaines actions physiopathologiques des catécholamines et des hormones thyroïdiennes, l'existence dans la maladie de Basedow d'une hyperexcitation sympathique, s'il n'était pas indiqué d'orienter les recherches et sur le comportement des récepteurs adrénergiques et sur les moyens de le modifier, dans la maladie de Basedow.

III - Parmi les substances inhibitrices des récepteurs adrénergiques, la guanéthidine a retenu l'attention pour ses propriétés paralysantes des fibres post-ganglionnaires intéressant à la fois les récepteurs alpha et les récepteurs bêta. Précisément la rétraction palpébrale susceptible de compliquer à titre de séquelle surtout, une maladie de Basedow suffisamment traitée

pour rétablir une euthyroïdie et qui échappe à la plupart des moyens thérapeutiques généraux et locaux, a paru une indication particulièrement intéressante pour la guanéthidine qui déjà, par voie buccale, a amélioré les signes cardiaques, les signes nerveux, l'état nutritionnel des Basedowiens sans agir sur le goitre, l'iodémie hormonale, la courbe de fixation de l'iode radio-actif, l'exophtalmie oedémateuse. Par contre, on a pu observer une diminution de la rétraction de la paupière supérieure.

IV - On a ainsi été amené à envisager l'utilité d'un traitement local, par collyre à la guanéthidine, de ces rétractions palpébrales séquellaires, aux conséquences fonctionnelles, esthétiques, mais aussi aux dangers cornéens. Les instillations entraînent une intolérance dans près de la moitié des cas. Mais l'autre moitié témoigne d'un bénéfice réel qui autorise à considérer le traitement des rétractions palpébrales basedowiennes par le collyre de guanéthidine comme un moyen à utiliser systématiquement dans une séquelle oculaire rebelle aux mesures générales et locales usuelles.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : H. BRICAIRE

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BERKMAN N., JOSEPH E.
Manifestations oculaires de la maladie de Basedow et guanéthidine par voie locale.
Presse Méd., 16 janvier 1971, 79, p. 83-86.

BONOMI L., COMITE P.
Effect of guanethidine and other sympatholytic drugs upon the pupillary response to electrical stimulation of the sympathetic system in rabbits.
Am. Journ. Ophthalm., mars 1965, 61, p. 544-546.

BOWDEN A.N., ROSE F.C.
Dysthyroid eye disease. Trial of guanethidine eye drops.
Brit. Journ. Ophthalm., avril 1969, 53, p. 246-251.

BRICAIRE H., JOLY J.
La guanéthidine en pathologie thyroïdienne.
Annales endocrinol., 1965, p. 431-437.

CANT J.S., LEWIS D.R.H., HARRISSON M.T.
Treatment of dysthyroid ophthalmopathy with local guanethidine.
Brit. Journ. Ophthalm., avril 1969, 53, p. 233-238.

CANT J.S., LEWIS D.R.H.
Unwanted pharmacologic effects of local guanethidine on treatment of dysthyroid upper lid retraction.
Brit. Journ. Ophthalm., avril 1969, 53, p. 239-241.

CARTLIDGE N.E.F., CROMBIE A.L., ANDERSON J., HALL R.
Critical study of 5 % guanethidine in ocular manifestations of Grave's disease.
Brit. Med. Journal, 1969, p. 645-647.

CASS R., KUNTZMAN R., BRODIE R.
Norepinephrine depletion as possible mechanism of action of guanethidine (Su 5864), new hypotensive agent.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., avril 1960, 103, p. 871-872.

CHERINGTON M., RYAN D.W.
Botulism and guanidine.
New England Journ. Med., 1968, 278, p. 931-934.

CHERINGTON M., RYAN D.W.
Treatment of botulism with guanidine - Early neurophysiologic studies.
New Engl. Journ. Med., 1970, 282, p. 195-198.

CROMBIE A.L., LAWSON A.A.H.
Long term trial of local guanethidine in treatment of eye signs of thyroid dysfunction and idiopathic lid retraction.
Brit. Med. Journ., 1967, p. 592-595.

LEE W.Y., BRONSKY D., WALDSTEIN S.S.
Studies of thyroid and sympathetic nervous system interrelationships. II. Effects of guanethidine on manifestations of hyperthyroidism.
Journ. Clin. Endocrin., sept. 1962, 22, p. 879-885.

LINGUETTE M., MAY J.P., FOSSATI P., RACADOT A.
Catécholamines et thyrotoxicoses. Intérêt de la guanéthidine dans le traitement des hyperthyroïdies.
Revue fr. Endocrin. Clin., janv.-fév. 1965, 6, p. 35-39.

MAXWELL R.A.
Pharmacology of [2-(octahydro-1-azocinyl)-ethyl] - guanedine sulfate (Su 5864).
Journ. Pharmacol. exp. Therap., janv. 1960, 128, p. 22-29.

MOLINE J., HARICHAUX P.
Répartition et rôle des récepteurs adrénergiques. Intérêt thérapeutique.
Presse Méd., 15 avril 1967, 75, p. 901-904.

OOSTERHUIS J.A.
Guanethidine in ophthalmology.
Arch. of Ophthalm., 1962, 67, p. 592-599.

PAGE I.H., DUSTAN H.P.
A new, potent anti-hypertensive drug. Preliminary study of 2-(octahydro-1-azocinyl)-ethyl - guanidine sulfate (guanethidine).
Journ. Am. Med. Assoc., 11 juill. 1959, 170, p. 1265-1271.

ROBILLARD M., KLOTZ B., PERRAULT H.
L'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques dans le traitement de la maladie de Basedow.
Presse Méd., 15 avril 1967, 75, p. 897-900.

ROBINEAU M., MODAI J., LAFFAY J., DOMART A.
Note préliminaire sur le traitement du botulisme par la guanidine. A propos d'un cas.
Presse Méd., 22 mai 1971, 79, p. 1169-1171.

SALTIEL H., SCHAISON G., VALCKE J.C.
Physiopathologie actuelle de la maladie de Basedow.
Presse Méd., 25 oct. 1969, 77, p. 1605-1608.

SCAER R.C., TOOKER J., CHERINGTON M.
Effect of guanidine on the neuromuscular block of botulism.
Neurology, 1969, 19, p. 1107-1111.

SHEFFARD H., ZIMMERMAN J.
Effect of guanethidine on tissue catecholamines.
Pharmacologist, 1969, 1, p. 69-72.

SNEDDON J.M., TURNER P.
Adrenergic blockage and the eye signs of thyrotoxicosis.
Lancet, 1966, 11, p. 525-527.

SNEDDON J.M., TURNER P.
The effect of local guanethidine on the palpebral fissure and the pupil in thyrotoxicosis and its interaction with sympathicomimetic amines.
Journ. of Physiol., mars 1967, 189, p. 20-22.

SNEDDON J.M., TURNER P.
The interactions of local guanethidine and sympathomimetic amines in the human eyes.
Arch. of Ophthalm., 1969, 81, p. 622-627.

WALDSTEIN S.S., WEST G.N., LEE W.Y., BRONSKY D.
Guanethidine in hyperthyroidism.
Journ. Am. Med. Assoc., 24 août 1964, 189, p. 609-612.

TABLE DES MATIERES

Pages

I - Avant-propos 4

II - Physiopathologie de la maladie de Basedow 9

III - Physiopathogénie de la rétraction palpébrale dysthyroïdienne 16

IV - Chimie et pharmacologie de la guanéthidine 19

V - Applications cliniques 25

VI - Conclusions 36

VII - Bibliographie 39

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-